



# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Revisión

# Mecanismos inflamatorios involucrados en el daño cerebral isquémico agudo. Posibles blancos terapéuticos. Factores pronósticos

## Inflammatory mechanisms involved in acute ischemic brain injury

Marina Romano

Sección de Enfermedades Cerebrovasculares, Neurociencias CEMIC, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2010

Aceptado el 23 de octubre de 2010

On-line el 21 de julio de 2011

### Introducción

El sistema nervioso central (SNC) es considerado un órgano inmune privilegiado, dada la existencia de su barrera hematoencefálica (BHE) que interviene en el paso de células inflamatorias y mediadores químicos entre los capilares sanguíneos al parénquima cerebral. En la actualidad se cuestiona el grado de asilamiento del SNC mediante la BHE. Se conoce la activación del sistema inmune y se ha descrito la presencia de un número muy reducido de linfocitos ( $1-3 \text{ mm}^3$ ) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes sanos. Existen en el SNC células inflamatorias propias en la microglía y los macrófagos, los cuales están involucrados en la recepción y propagación de información inflamatoria. En los últimos años se ha descrito que el sistema inmune y el proceso inflamatorio participan de forma activa en la pérdida neuronal descrita en enfermedades del SNC agudas (por ejemplo infarto cerebral) y crónicas (esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer)<sup>1</sup>.

La respuesta inflamatoria en el SNC está dada por la activación de las células de la microglía y astrocitos, expresión de mediadores inflamatorios, con una invasión controlada

de células inflamatorias periféricas. Este proceso podría estar facilitado por la rápida inducción de la expresión de mediadores inflamatorios, como las citoquinas y prostaglandinas que regulan las moléculas de adhesión y aumentan la permeabilidad de la BHE, promoviendo el paso de células inflamatorias periféricas, con la consecuente liberación de moléculas potencialmente tóxicas para las neuronas cerebrales<sup>1</sup>.

En el daño cerebral isquémico agudo aumenta la permeabilidad de la BHE y las células inflamatorias entran en contacto con los antígenos del SNC en el cerebro y en la periferia<sup>2</sup>.

### Respuesta inflamatoria celular

El SNC tiene células inflamatorias propias (microglía y macrófagos) que tienen una función importante en la recepción y difusión de las señales inflamatorias.

La microglía es una población celular receptiva con un claro papel de «vigilancia inmune» del sistema nervioso y constituye el 5-15% de la población celular cerebral total. En el cerebro adulto la microglía se encuentra en reposo y posee una morfología ramificada capaz de monitorizar el ambiente cerebral, compartiendo muchas propiedades con los macrófagos<sup>3</sup>.

Correo electrónico: romano.marina@gmail.com

1853-0028/\$ – see front matter © 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

doi:10.1016/j.neuarg.2011.06.004

Cuando la microglía se activa pasa de tener función de vigilancia inmune a funciones de fagocitosis, producción de citoquinas inflamatorias y presentación de antígenos en presencia de un estímulo inmune.

Procesos asociados al envejecimiento, o a una enfermedad neurológica, pueden provocar cambios en el microambiente, donde la microglía sea más reactiva a un estímulo inmune<sup>4</sup>.

En respuesta al daño cerebral agudo, la microglía se activa rápidamente y secreta una amplia gama de mediadores inflamatorios. También es función de la glía la liberación de factores tróficos y antiinflamatorios.

Minutos después de la isquemia cerebral aguda se activa la microglía, produciendo la liberación de mediadores inflamatorios que exacerban el daño celular<sup>5</sup>. Estas moléculas secretadas por la microglía después de la isquemia sufren variaciones temporales y espaciales.

Lampl et al han observado que pacientes con infarto cerebral agudo muestran una evolución más favorable mediante el tratamiento con fármacos inhibidores de la activación de la microglía, como la minociclina<sup>6</sup>. La minociclina es un antimicrobiano derivado de las tetraciclinas con acciones antiinflamatorias/neuroprotectoras, contribuyendo probablemente de esta manera a la citoprotección del SNC<sup>7</sup>. Otro grupo español ha descrito que la minociclina tendría capacidad neuroprotectora frente a estímulos citotóxicos<sup>8</sup>, y sería capaz de prevenir la entrada de calcio dentro de las mitocondrias, evitando de esta manera la activación de los procesos apoptóticos<sup>9</sup>.

Los astrocitos también expresan mediadores inflamatorios. Después de la isquemia cerebral aguda se produce la activación astrocitaria, incrementándose la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y la llamada gliosis reactiva, donde se dan cambios funcionales y estructurales. Los astrocitos participan en la inflamación, expresando moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas estimuladoras para desarrollar una respuesta Th2. Los astrocitos pueden secretar moléculas inflamatorias, como citoquinas y quimioquinas y expresar proteínas como la óxido nítrico sintasa inducible (*inducible nitric oxide synthase* [iNOS]). La actividad de esta enzima intensifica el daño cerebral tras la isquemia. Estos datos sugieren que los astrocitos activados y los mediadores que segregan tienen un rol fundamental en el daño celular neuronal.

La inflamación se caracteriza por la acumulación de células y mediadores inflamatorios en el cerebro isquémico. Los fagocitos periféricos, los linfocitos T, las células *natural killer* (NK) y los leucocitos polimorfonucleares secretan citoquinas y pueden contribuir a la inflamación en el cerebro tras la isquemia cerebral. Junto con la microglía, los leucocitos procedentes de la sangre periférica son las células inflamatorias más activas, que se acumulan en el tejido cerebral tras la isquemia cerebral, conduciendo al daño por inflamación.

Los leucocitos se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos 4 a 6 horas después de la isquemia cerebral aguda. En el tejido cerebral después de la isquemia se producen varios pasos de interacción entre leucocitos y células endoteliales: activación endotelial, rodamiento, adhesión y migración transendotelial, que conduce a la acumulación celular en el tejido cerebral isquémico y a la liberación de mediadores proinflamatorios. La unión de la molécula de adhesión en los

leucocitos, con sus respectivos ligandos en las células endoteliales, puede activar vías de señalización en ambas células. Esto produce una amplificación de la respuesta inflamatoria.

En general, las primeras células en entrar al tejido isquémico son los neutrófilos, el reclutamiento ocurre entre 6 a 12 horas después del inicio de los síntomas, progresando hasta las 24 horas y reduciéndose a continuación. Los monocitos se acumulan en el área del daño entre 12 -24 horas después del inicio del daño isquémico agudo, transformándose en macrófagos capaces de fagocitar los desechos. En periodos más tardíos otras células inflamatorias/inmunes, como linfocitos, llegan al parénquima cerebral. Quizás la entrada de leucocitos varíe en función del tipo celular y del momento en el que accedan al parénquima. Además, la presencia de leucocitos en los capilares distales a la zona de occlusión podría contribuir a la disminución del flujo sanguíneo<sup>5-10</sup>. Los leucocitos también liberan mediadores como radicales de oxígeno, proteasas citoquinas que participan del daño neuronal.

## Mediadores inflamatorios

### Citoquinas

Así se denomina a más de 100 péptidos diferentes desde el punto de vista genético y estructural, que actúan mediante la unión a receptores específicos de la superficie celular. Las citoquinas son sintetizadas por diferentes tipos celulares, y reciben diferentes nombres: linfocinas si son secretadas por linfocitos y monocinas si son producidas por macrófagos. Muchas citoquinas comparten funciones por ser pleotrópicas, ya que actúan sobre diferentes tipos de células. Poseen vida media corta y actúan de forma paracrina y endocrina. La mayoría de las reacciones inflamatorias son mediadas por citoquinas que pueden aumentar el daño producido por un infarto isquémico. En el cerebro existen muchos tipos celulares capaces de secretar citoquinas (microglía, astrocitos, células endoteliales y neuronas). Las citoquinas circulantes están involucradas en la inflamación cerebral. Monocitos, linfocitos T, células NK y polimorfonucleares pueden contribuir a la inflamación del SNC:

Las principales citoquinas que actúan en el proceso de inflamación son: interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) y factor de crecimiento transformante beta (TGF  $\beta$ ), que son proinflamatorias, y dentro de las antiinflamatorias la interleuquina 10 (IL-10)<sup>5</sup>.

### Interleuquina-1

La IL-1 es una citoquina producida principalmente por macrófagos activados, monocitos y células dendríticas. Se produce como respuesta a procesos infecciosos o en cualquier tipo de lesiones o estrés. La IL-1 se libera en respuesta a FNT  $\alpha$ . Se conocen tres isoformas: IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  e IL-1 RA inhibidora de las dos anteriores.

Normalmente la IL-1 es sintetizada en el SNC por la microglía, astrocitos neuronas y células endoteliales en niveles bajos. Después de un proceso isquémico aumenta la expresión de ARNm de IL-1  $\beta$ <sup>11</sup>, conduciendo a un aumento de la proteínas horas después. En modelos animales se observó que

pocos minutos seguidos a una obstrucción cerebral transitoria aumentaron los niveles de ARNm y de la IL-1 $\beta$  durante la reperfusion temprana y también en las 6 a 24 horas posteriores, sugiriendo una expresion bifásica de la IL-1  $\beta$ <sup>12</sup>.

Se ha correlacionado el aumento de los niveles de IL-1 seguidos a la isquemia con el aumento del volumen del infarto. Los niveles elevados de IL1 se han asociado a mal pronóstico en pacientes con infarto cerebral. Una explicación posible es que la IL-1 es un fuerte pirógeno que facilita el aumento de la temperatura corporal<sup>13</sup>.

Otro estudio de Yamasaki et al ha mostrado que la inyección intraventricular de IL-1 $\beta$  recombinante después de la oclusión de la arteria cerebral media (ACM) incrementa la formación de edema cerebral, el tamaño de la zona infartada y la infiltración de neutrófilos en ratas<sup>14</sup>.

Es controvertido el rol neurotóxico de la IL-1, dado que la administración de IL-1 en un cerebro sano no causa ningún daño, y cuando se utiliza en cultivos celulares tampoco induce su muerte. Otros estudios proclaman cierto efecto neuroprotector, dado que cuando se adiciona IL-1 a cultivos celulares de neuronas corticales de ratones produce una atenuación en la neurotoxicidad por NMDA<sup>15</sup>. Los efectos neuroprotectores de IL-1 podrían estar parcialmente mediados por la inducción del factor de crecimiento nervioso (FCN)<sup>15</sup>

### Interleuquina 6

La IL-6 es una glucoproteína secretada por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por IL-1 y aumenta en respuesta al TNF- $\alpha$ . Como función activa la formación de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B.

La IL-6 puede contribuir al daño provocado por la inflamación en el cerebro, y está implicada en la regulación de la apoptosis neuronal<sup>16</sup>. Diversos estudios sugieren que la IL-6 está sobreexpresada después de la isquemia cerebral<sup>17</sup>, postulándose que posee efectos perjudiciales en la misma. En consecuencia los niveles elevados de IL-6 podrían ser un buen indicador de deterioro neurológico temprano<sup>18</sup>, y niveles elevados de IL-6 se asocian a un mayor volumen infartado<sup>19</sup> y a un mal pronóstico<sup>20</sup>. Así se ha demostrado una asociación entre los niveles plasmáticos de IL-6 y el deterioro neurológico precoz, que es independiente del tamaño inicial, la topografía o el mecanismo del infarto<sup>18</sup>. En otro estudio español se encontró que los pacientes cuyos niveles de IL-6 son mayores a 5 pg/ml tienen una probabilidad 25 veces mayor de desarrollar un nuevo evento vascular, y una probabilidad 19 veces mayor de fallecer por un problema de origen vascular.

### Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- $\alpha$  es una sustancia química del grupo de las citoquinas proinflamatorias que es liberada por células del sistema inmune. En el SNC esta citoquina constituye el principal mediador de inflamación, que induce una cascada de eventos celulares que culminan con la muerte neuronal. El TNF- $\alpha$  posee una variedad de funciones implicadas en la defensa inmunitaria, homeostasis celular y protección frente a varios tóxicos neurológicos<sup>21,22</sup>.

Barone et al han demostrado que después de una oclusión en la ACM la inducción de FNT- $\alpha$  se asocia con el aumento del déficit neurológico y el incremento del tamaño del infarto cerebral<sup>23,24</sup>. La concentración del TNF- $\alpha$  en el líquido cefalorraquídeo aumenta en pacientes con infarto cerebral agudo<sup>18</sup>. Las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  también aumentan en pacientes con infarto cerebral agudo<sup>18</sup>. Las concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  plasmáticas en pacientes con infartos lacunares se asociaron con deterioro neurológico y peor pronóstico.

### Factor de crecimiento transformante beta

El TGF- $\beta$  participa en la regulación de procesos como la proliferación y la diferenciación celular, y desempeña un papel importante en la inmunidad, el cáncer, las enfermedades cardíacas y la diabetes<sup>5</sup>.

En modelos animales de ratón se han detectado aumentos en los niveles de ARNm del TGF- $\beta$  en tejidos isquémicos después de 1-6 horas desde el inicio del daño<sup>25</sup>, y que permanecen elevados hasta 15 días después de la isquemia<sup>26</sup>. Esta expresión puede coincidir con la infiltración de monocitos y macrófagos y con la proliferación microglial en tejidos dañados<sup>27</sup>.

El TGF- $\beta$  puede actuar como un mediador neuroprotector en el infarto cerebral. La sobreexpresión del TGF- $\beta$  brindaría una protección cerebral en modelos experimentales de infarto cerebral, induciendo una reducción de la respuesta inflamatoria<sup>28</sup>. Se ha demostrado también su efecto neuroprotector cuando se administra antes de la isquemia<sup>29</sup>. Existen reportes de que el TGF- $\beta$  reduce el volumen del infarto cuando se administra en ratas una hora después de la oclusión de la ACM, mientras que su efecto neuroprotector se encuentra ausente cuando se inyecta en el centro de la lesión<sup>30</sup>. Así se ha propuesto que el TGF- $\beta$  podría ejercer efecto neuroprotector mediante un bloqueo de la apoptosis, o por su participación en la recuperación del infarto isquémico, debido a que el efecto se observa en el área de penumbra y está presente en la fase de recuperación de algunas enfermedades del SNC<sup>30</sup>. El TGF- $\beta$  controla la proliferación y la diferenciación celular de la mayoría de las células; además modula la angiogénesis facilitando procesos de neurorreparación, incluyendo procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, los que están involucrados en la reorganización de la vascularización cerebral posterior a la isquemia.

### Interleuquina 10

La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria secretada por linfocitos y monocitos. Actúa mediante la inhibición de los efectos de IL-1 y TGF- $\beta$  mediante la supresión de la expresión y de la activación de sus receptores. La IL-10 es sintetizada por el SNC y se encuentra sobreexpresada en infartos cerebrales experimentales<sup>31</sup>. Se han detectado concentraciones altas de IL-10 en el LCR de pacientes con infarto agudo<sup>32</sup>. Pacientes con bajos niveles de IL-10 presentan un mayor riesgo de infarto, lo que sugiere un efecto protector de la citoquina<sup>33</sup>. Por todo esto se ha propuesto la IL-10 como un potencial blanco terapéutico antiinflamatorio para el infarto cerebral. La administración exógena de IL-10 podría constituir un posible tratamiento para

reducir el daño producido por el infarto cerebral. Se ha realizado con éxito en animales, mostrando efectos beneficiosos<sup>34</sup>.

### Quimiocinas

Las quimiocinas son un tipo de citoquinas que regulan el tráfico leucocitario, modulan la quimiotaxis y la activación celular, por lo que desempeñan un rol importante en los procesos de inflamación del SNC, en la comunicación celular y en el reclutamiento de células inflamatorias<sup>5</sup>.

La expresión de quimiocinas es nociva después de un daño cerebral, dado que aumentan la infiltración leucocitaria<sup>35</sup>. Así, los niveles de varias quimiocinas, como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), la fractalcina, la IL-8 y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$ , aumentan en diversos modelos experimentales de isquemia, y su inhibición o deficiencia se ha asociado a un menor daño<sup>36</sup>.

La MCP-1 es un agente quimiotáctico de monocitos y su expresión induce un incremento en la infiltración de monocitos en el tejido cerebral dañado. Se ha observado un aumento de los niveles de MCP-1 en pacientes con infarto cerebral isquémico agudo<sup>37</sup>. También se ha observado que estas quimiocinas afectan la permeabilidad de la BHE, así la adición de MCP-1 aumenta 17 veces la permeabilidad de la BHE, lo cual sugiere su implicación en la apertura de la BHE en la isquemia cerebral<sup>38</sup>. Por otro lado, algunas quimiocinas actúan también como moléculas señalizadoras que regulan la actividad de la microglía.

La fractalcina es expresada principalmente por las neuronas y puede inhibir las secreciones de toxinas proinflamatorias en la microglía activada<sup>39</sup>. La fractalcina contribuye al control del tráfico leucocitario desde el torrente sanguíneo al tejido dañado. Después de la isquemia la inmunorreactividad aumenta rápidamente en las neuronas, sin daño de la penumbra isquémica, y su síntesis también es inducida en las células endoteliales del área infartada.

### Ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa (COX), o prostaglandina-endoperoxido sintasa, es una enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se conocen dos isoformas de COX: COX1 y COX2. La COX1 se expresa en la microglía y los leucocitos durante el daño cerebral<sup>40</sup>. La COX2 se expresa en neuronas excitatorias y se encuentra regulada por variados estímulos, mediadores inflamatorios y mitógenos<sup>41</sup>.

Los ratones deficientes de COX1 pueden ser más vulnerables a la isquemia cerebral focal<sup>42</sup>. La COX2 está involucrada en la producción de radicales libres y prostanoídeos tóxicos y es inducida durante la inflamación y la isquemia cerebral. Se sobreexpresa 12-24 horas después de la isquemia en neuronas y células vasculares que rodean la zona infartada. Se ha hipotetizado que los metabolitos COX 2 son dañinos. Además algunos tratamientos con inhibidores de la COX2 han demostrado mejoras en el pronóstico neurológico después de la isquemia cerebral<sup>5</sup>.

### Óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es una importante molécula de señal involucrada en procesos fisiológicos como la comunicación

neuronal, la defensa del huésped y la regulación de la presión arterial.

El ON puede causar daño en el ADN en la isquemia cerebral a través de la formación de peroxi-nitrito. Después de la isquemia el efecto vasodilatador del ON es beneficioso, porque induce vasodilatación y limita la reducción del flujo sanguíneo, es antiagregante plaquetario e inhibe la adhesión leucocitaria<sup>5</sup>.

Es sabido que después de un ACVi el paciente tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Las infecciones asociadas al ACV pueden complicar, retrasar el proceso de recuperación y aumentan el riesgo de morbimortalidad. Los mecanismos que subyacen al pobre pronóstico de estos pacientes incluyen un aumento a la susceptibilidad a las infecciones como consecuencia de la inmunosupresión, la activación de una respuesta inmune a los antígenos del SNC como consecuencia de un daño agudo y una infección, actuando como ayudante. Teeling et al proponen una explicación simple para explicar el mal pronóstico de los pacientes con ACVi, que es que la microglía en el sitio del ACV y distal a la lesión es sensibilizada por la regeneración neuronal y axonal. Esta microglía sensibilizada, similar a la de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple, es sensible a los efectos de la inflamación sistémica, que puede variar de un fenotipo benigno a un fenotipo agresivo proinflamatorio.

Este proceso llevará a la secreción de citoquinas y mediadores inflamatorios que exacerban el daño neuronal e impiden una buena recuperación<sup>42</sup>.

---

## Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral (HIC) constituye la segunda causa de ACV y la más letal. Posterior al daño mecánico sufrido en el sitio del hematoma, se desarrollan procesos de daño cerebral secundario que provocan daño celular directo y cascadas inflamatorias. Estas gatillan la infiltración de granulocitos y monocitos, la activación de la microglía y la disrupción de la BHE, la cual conlleva edema cerebral. La cascada del complemento podría desempeñar un rol central en la patogénesis del daño secundario en una HIC. El daño cerebral que sigue al clivaje del componente 3 del complemento ocurre simultáneamente, pero con mecanismos relacionados a la inflamación mediada por anafilotoxina y mediante la toxicidad directa dada por la lisis eritrocitaria. La activación del complemento también es importante en la recuperación fisiológica después de HIC<sup>43</sup>.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perry VH. A revised view of the central nervous system microenvironment and major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J Neuroimmunol.* 1998;90:113-21.

2. Kaur C, Ling EA. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:71-81.
3. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia.* 2001;36:165-79.
4. Perry VH, Newman TA, Cunningham C. The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:103-12.
5. Cuenca-Lopez MD, Brea D, Segura T, Galindo MF, Anton-Martinez D, Aguila J, et al. La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. *Rev Neurol.* 2010;50:349-59.
6. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an openlabel, evaluator-blinded study. *Neurology.* 2007;69:1404-10.
7. Melero-Fernandez de Mera RM, Garcia-Martinez E, Fernandez-Gomez FJ, Hernandez-Guijo JM, Aguirre N, Galindo MF, et al. ¿Es la vieja minociclina un nuevo fármaco neuroprotector? *Rev Neurol.* 2008;47:31-8.
8. Gonzalez JC, Egea J, Del Carmen-Godino M, Fernandez-Gomez FJ, Sanchez-Prieto J, Gandia L, et al. Neuroprotectant minocycline depresses glutamatergic neurotransmission and Ca<sup>2+</sup> signalling in hippocampal neurons. *Eur J Neurosci.* 2007;26:2481-95.
9. Fernandez-Gomez FJ, Galindo MF, Gomez-Lazaro M, Gonzalez-Garcia C, Cena V, Aguirre N, et al. Involvement of mitochondrial potential and calcium buffering capacity in minocycline cytoprotective actions. *Neuroscience.* 2005;133:959-67.
10. Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke.* 1991;22:1276-83.
11. Buttini M, Sauter A, Boddeke HW. Induction of interleukin-1 beta mRNA after focal cerebral ischaemia in the rat. *Brain Res Mol Brain Res.* 1994;23:126-34.
12. Haqqani AS, Nesic M, Preston E, Baumann E, Kelly J, Stanimirovic D. Characterization of vascular protein expression patterns in cerebral ischemia/reperfusion using laser capture microdissection and icat-nanolc-ms/ms. *FASEB J.* 2005;19:1809-21.
13. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke.* 1995;26:2040-3.
14. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke.* 1995;26:676-81.
15. Strijbos PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 beta attenuates excitatory amino acid-induced neurodegeneration in vitro: involvement of nerve growth factor. *J Neurosci.* 1995;15:3468-74.
16. Herrmann O, Tarabin V, Suzuki S, Attigah N, Coserea I, Schneider A, et al. Regulation of body temperature and neuroprotection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:406-15.
17. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Gagnon RC, Feuerstein GZ. Concomitant cortical expression of TNF-alpha and IL-1 beta mRNAs follows early response gene expression in transient focal ischemia. *Mol Chem Neuropathol.* 1994;23:103-14.
18. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31:2325-9.
19. Castillo J, Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia. Molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:7-18.
20. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol.* 2004;4:2.
21. Sriram K, O'Callaghan JP. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007;2:140-53.
22. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke.* 1994;25:1481-8.
23. Buttini M, Appel K, Sauter A, Gebicke-Haerter PJ, Boddeke HW. Expression of tumor necrosis factor alpha after focal cerebral ischaemia in the rat. *Neuroscience.* 1996;71:1-16.
24. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, et al. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke.* 1997;28:1233-44.
25. Klempt ND, Sirimanne E, Gunn AJ, Klempt M, Singh K, Williams C, et al. Hypoxia-ischemia induces transforming growth factor beta 1 mRNA in the infant rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1992;13:93-101.
26. Wiessner C, Gehrman J, Lindholm D, Topper R, Kreutzberg GW, Hossmann KA. Expression of transforming growth factorbeta 1 and interleukin-1 beta mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia. *Acta Neuropathol.* 1993;86:439-46.
27. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994;83:113-8.
28. Pang L, Ye W, Che XM, Roessler BJ, Betz AL, Yang GY. Reduction of inflammatory response in the mouse brain with adenoviral-mediated transforming growth factor-SS1 expression. *Stroke.* 2001;32:544-52.
29. Lu YZ, Lin CH, Cheng FC, Hsueh CM. Molecular mechanisms responsible for microglia-derived protection of Sprague-Dawley rat brain cells during in vitro ischemia. *Neurosci Lett.* 2005;373:159-64.
30. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9:259-75, 78.
31. Strle K, Zhou JH, Shen WH, Broussard SR, Johnson RW, Freund GG, et al. Interleukin-10 in the brain. *Crit Rev Immunol.* 2001;21:427-49.
32. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S, et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol.* 1997;110:492-9.
33. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJ, Bootsma-Van der Wiel A, Frolich M, Westendorp RG. Inflammation and stroke: the Leiden 85-plus study. *Stroke.* 2002;33:1135-8.
34. Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett.* 1998;251:189-92, 82.
35. Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:1399-419.
36. Garau A, Bertini R, Colotta F, Casilli F, Bigini P, Cagnotto A, et al. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia. *Cytokine.* 2005;30:125-31.
37. Losy J, Zaremba J. Monocyte chemoattractant protein-1 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2001;32:2695-6.
38. Stamatovic SM, Shaku P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:593-606.
39. Re DB, Przedborski S. Fractalkine: moving from chemotaxis to neuroprotection. *Nat Neurosci.* 2006;9:859-61.

- 
40. Schwab JM, Beschorner R, Meyermann R, Gozalan F, Schluesener HJ. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1-expressing microglial cells and macrophages and transient upregulation by endothelium in human brain injury. *J Neurosurg.* 2002;96:892-9.
  41. Smith WL, Marnett LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1083:1-17.
  42. Teeling JL, Perry H. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanism. *Neuroscience.* 2009;158:1062-107.
  43. Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, Yeh ML, Sosunov SA, et al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2009;219:398-403.